



Patent
Attorney's Docket No. 033025-006

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of)
)
 Hidehiro YAMAZAKI) Group Art Unit: 3761
)
 Application No.: 10/665,373) Examiner: To be assigned
)
 Filed: September 22, 2003) Confirmation No.: 5015
)
 For: PROCESS FOR CONTROLLING)
 WATER AND ELECTROLYTE)
 BALANCE AND ACID-BASE)
 EQUILIBRIUM IN HUMAN BODY)
)

SUBMISSION OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENT

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. § 119 is hereby claimed:

Japan Patent Application No. 2002-319380

Filed: November 1, 2002

In support of this claim, enclosed is a certified copy of said prior foreign application and a certified English translation thereof. Said prior foreign application was referred to in the oath or declaration. Acknowledgment of receipt of the certified copy is requested.

Respectfully submitted,

BURNS, DOANE, SWECKER & MATHIS, L.L.P.

Date: February 3, 2004

By: Ronald L. Grudziecki
Ronald L. Grudziecki
Registration No. 24,970

P.O. Box 1404
Alexandria, Virginia 22313-1404
(703) 836-6620

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application: 2002年11月 1日

出願番号 Application Number: 特願2002-319380

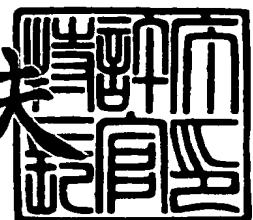
[ST. 10/C]: [JP2002-319380]

出願人 Applicant(s): 清水製薬株式会社

2003年 9月16日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3075538

【書類名】 特許願
【整理番号】 SSK2130A
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61B 5/00
A61K121:00

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県静岡市瀬名5丁目22-19

【氏名】 山▲崎▼ 英洋

【特許出願人】

【識別番号】 391030963

【氏名又は名称】 清水製薬株式会社

【代表者】 鈴木 興平

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 035839

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 電解質代謝および酸塩基平衡を管理する方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ナトリウムイオン 130～145 mEq/L、カリウムイオン 2～5 mEq/L、炭酸水素イオン 20～35 mEq/L、塩素イオン 90～130 mEq/L、カルシウムイオン 2～5 mEq/L、マグネシウムイオン 0.5～2.5 mEq/L、クエン酸イオン 1～7 mEq/L およびブドウ糖 0～5 g/L を含有する注射液を 2～60 mL/Kg/h の速度で持続投与することを特徴とする、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法。

【請求項 2】 血液ガス分析による測定値を指標として、請求項 1 に示す投与速度を変更、または投与中止することを特徴とする、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法。

【請求項 3】 血中の HCO_3^- 濃度を 22～26 mEq/L の範囲内に保つことを目的に投与速度を調節することを特徴とする、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】 代謝性アシドーシスを併発した患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する、請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 5】 熱症患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 6】 出血性ショック患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 7】 多臓器不全患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 8】 全身性炎症反応患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 9】 手術患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 10】 脱水症状を呈する患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項 1～3 に記載の方法。

【請求項 11】 ナトリウムイオン 130～145 mEq/L、カリウムイ

オン 2～5 mEq/L、炭酸水素イオン 20～35 mEq/L、塩素イオン 90～130 mEq/L、カルシウムイオン 2～5 mEq/L、マグネシウムイオン 0.5～2.5 mEq/L、クエン酸イオン 1～7 mEq/L およびブドウ糖 0～5 g/L を含有する、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤。

【請求項 1 2】 血中の HCO_3^- 濃度を 22～26 mEq/L の範囲内に保つことを目標に、2～60 mL/Kg/h の投与速度を調節するための、請求項 1 1 に記載の生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤。

【請求項 1 3】 クエン酸イオンの供給源がクエン酸ナトリウムであり、炭酸ガスで pH 6.5～7.4 に調整されていることを特徴とする請求項 1 1、1 2 に記載の生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤。

【請求項 1 4】 ガス不透過性フィルムで包装した炭酸ガス透過性プラスチック容器またはガス不透過性プラスチック容器に充填されていることを特徴とする請求項 1 1～1 3 に記載の生体の水電解質代謝および酸塩基平衡管理剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】

本発明は、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ヒトの体液の液性は炭酸水素イオンで調整されている。人体に用いる輸液等は炭酸水素イオンで pH 調整するのが理想であるが、炭酸水素イオンはカルシウムイオン及び/又はマグネシウムイオンと結合して不溶性の塩を生成するため、これらの混合は禁忌とされ、これらを同時に含有する、長期間にわたって安定な製剤を作ることは難しいとされている（例えば、非特許文献 1～3）。

そこで、乳酸ナトリウムが体内では代謝されて、等モルの炭酸水素イオンを生成することが見出されたことから、これを炭酸水素ナトリウムの代わりに配合することによって、製剤的に安定な「乳酸リソゲル液」の処方が確立され、外科領域における手術時の第一選択の細胞外液補充液として多用されるようになった（

例えば、非特許文献1）。しかし、肝障害やショック等の肝血流量低下時には乳酸代謝が不十分となり、アルカリ化効果の低下や乳酸の蓄積が問題視されるようになった。この問題解決のため、骨格筋を含め全身で代謝され、等モルの炭酸水素イオンを生成する「酢酸ナトリウム」を配合した「酢酸リンゲル液」が開発され、現在も、麻酔科、外科及び救命救急等の領域で、乳酸リンゲル液と酢酸リンゲル液の双方が、使用されている。（例えば、非特許文献1、2）

また、熱症、出血性ショック、多臓器不全、全身性炎症反応（SIRS）等により代謝性アシドーシスを呈した場合には、高濃度の炭酸水素ナトリウム液や乳酸ナトリウム液等の市販のアルカリ化剤を静注するのが一般的な方法である。しかし、現在市販されている炭酸水素ナトリウム液は7%と8.4%であり、このように、高濃度で高張な溶液を大量に急速投与した場合、細胞外液浸透圧が急激に上昇し、細胞外液が増加して循環不可となり、呼吸管理が不十分な場合、血中CO₂ガスが大量発生し、細胞内アシドーシスを引き起こすこともある。また、同時にナトリウムも投与することになるので、高ナトリウム血症を来すという危険性もある（例えば、非特許文献3）。

【0003】

【非特許文献1】

中野光郎、山下文雄著、「小児科からみた複合電解質液」、臨床水電解質、真興交易医書出版、1985年3月、vol. 3、p. 217-220

【非特許文献2】

越川昭三著、「陰イオンとくに重炭酸イオン、磷酸」、最新医学、最新医学社、1971年2月、vol. 26、No. 2、p. 274-280

【非特許文献3】

越川昭三、高山公洋著「重曹」、臨床水電解質、真興交易医書出版、1986年3月、vol. 5、p. 239-245

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法、特に熱傷、出血性ショック、多臓器不全、全身性炎症反応（SIRS）等により代謝

性アシドーシスを併発した場合の、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法を提供するものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明はこのような問題点を解決するために鋭意検討した結果、完成されたものであって、長期間にわたって沈殿の生じない、安定な炭酸水素イオン含有製剤を投与することにより、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理できることを見い出した。

つまり、アルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムが配合されている炭酸水素イオン含有製剤は、生体内で代謝されて炭酸水素イオンを生成する乳酸ナトリウムや酢酸ナトリウムとは異なり、炭酸水素イオンそのものを供給できるため、アシドーシス補正効果の速やかな発現と速やかな消失が可能となる。また、乳酸ナトリウム等の有機酸塩は投与終了後も代謝されて炭酸水素イオンを產生することから、代謝性アルカローシスを惹起する恐れがあることが知られているが、炭酸水素イオン含有製剤では、アシドーシス補正効果が速やかに消失することから、投与終了後のアルカローシスを惹起する心配はなくなる。また、バランスよく電解質を含有している炭酸水素イオン含有製剤では、高ナトリウム血症を来すこともない。

【0006】

すなわち、本発明は、

1. ナトリウムイオン 130～145 mEq/L、カリウムイオン 2～5 mEq/L、炭酸水素イオン 20～35 mEq/L、塩素イオン 90～130 mEq/L、カルシウムイオン 2～5 mEq/L、マグネシウムイオン 0.5～2.5 mEq/L、クエン酸イオン 1～7 mEq/L およびブドウ糖 0～5 g/L 含有する注射液を 2～60 mL/Kg/h の速度で持続投与することを特徴とする、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法、
2. 血液ガス分析による測定値を指標として、請求項 1 に示す投与速度を変更、または投与中止することを特徴とする、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法、

3. 血中の HCO_3^- 濃度を22～26mEq/Lの範囲内に保つことを目的に投与速度を調節することを特徴とする、請求項2に記載の方法、

4. 代謝性アシドーシスを併発した患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する、請求項1～3に記載の方法、

5. 熱症患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する、請求項1～3に記載の方法、

6. 出血性ショック患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項1～3に記載の方法、

7. 多臓器不全患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項1～3に記載の方法、

8. 全身性炎症反応患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項1～3に記載の方法、

9. 手術患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項1～3に記載の方法、

10. 脱水症状を呈する患者の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する請求項1～3に記載の方法、

11. ナトリウムイオン130～145mEq/L、カリウムイオン2～5mEq/L、炭酸水素イオン20～35mEq/L、塩素イオン90～130mEq/L、カルシウムイオン2～5mEq/L、マグネシウムイオン0.5～2.5mEq/L、クエン酸イオン1～7mEq/Lおよびブドウ糖0～5g/L含有する、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤、

12. 血中の HCO_3^- 濃度を22～26mEq/Lの範囲内に保つことを目標に、2～60mL/Kg/hrの投与速度を調節するための、請求項11に記載の生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤、

13. クエン酸イオンの供給源がクエン酸ナトリウムであり、炭酸ガスでpH6.5～7.4に調整されていることを特徴とする請求項11、12に記載の生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡管理剤、

14. ガス不透過性フィルムで包装した炭酸ガス透過性プラスチック容器またはガス不透過性プラスチック容器に充填されていることを特徴とする請求項11

～13に記載の生体の水電解質代謝および酸塩基平衡管理剤、を提供するものである。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明は、この電解質バランスの優れた炭酸水素イオン含有製剤を持続投与することによって、つまり、この炭酸水素イオン含有製剤を2～60mL/Kg/h、好ましくは5～20mL/Kg/h、より好ましくは5～15mL/Kg/hの速度で、持続投与することによって、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理するものである。本願の炭酸水素イオン含有製剤では炭酸水素イオンそのものを供給するため、アシドーシス補正効果の速やかな発現と速やかな消失が可能となる。

【0008】

本発明では、血液ガス分析による測定値を指標として、投与速度を変更したり、または投与を中止することにより、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理することができる。すなわち、血液ガス分析による測定において、血液pHを7.3～7.5、血中 HCO_3^- 濃度を22～26mEq/Lに保つことを目標として、炭酸水素含有製剤の投与速度を調節し、あるいは中止する。炭酸水素イオン含有製剤はアシドーシス補正効果を速やかに発現し、また投与を中止することにより、アシドーシス補正効果は速やかに消失するから、代謝性アルカローシスを惹起したり、投与終了後のアルカローシスを惹起する恐れもなく、高ナトリウム血症を来すこともなく、安全に投与できる。

【0009】

さらに、本願の炭酸水素イオン含有製剤には、細胞外液のマグネシウムの維持・補正効果も優れていることが明らかになった。術中は輸液剤の投与による血液希釈のため、血清マグネシウムが低下し、低マグネシウム血症を呈し、テタニー、不整脈、けいれんが誘発されやすくなることが知られている。これに対して、術中の血漿マグネシウム濃度を維持することにより、術後、マグネシウムの追加投与なしに血漿マグネシウム濃度を維持し、QT延長、不整脈の発現率を低下させることができる。術後のICU患者で最も頻度が高く発生する頻拍性不整脈と

して、術後性の心房細動と心房粗動がみられ、血清電解質（マグネシウム、カリウム）の以上が示唆されており、この心房細動と心房粗動の予防として、マグネシウムの静注は安全且つ有効である。すなわち、術中、細胞外液のマグネシウム濃度を維持することは臨床上重要であり、細胞外液のマグネシウムの維持・補正効果が優れている炭酸水素イオン含有製剤の投与により、様々な病体の原因となる低マグネシウム血症を予防することができる。

【0010】

なお、実施例中にもあるB E（過剰塩基）とは、酸塩基平衡における代謝性因子の変化を表現する指標であり、B Eの低下は代謝性アシドーシスの進行を意味するものである。代謝性アシドーシスが進行すると、心筋収縮力の低下、末梢血管の拡張が起こり、この結果うつ血性心不全・低血圧・組織血流量低下を起こす。さらに、心室細動を起こす閾値が低下することから、致死的な不整脈を起こすことがある。このような致命的な状態を回避するためにも、代謝性アシドーシスの進行を速やかに改善することが、臨床的に重要である。

【0011】

実施例2のイヌ出血性ショックモデルにおいて、本願製剤は、対照製剤であるリングル液、乳酸リングル液、酢酸リングル液と比較して、 HCO_3^- 及びB Eを速やかに上昇させ、アシドーシス補正効果が最も優れていることが明らかとなった。また、対照製剤では、 HCO_3^- 及びB Eが投与終了後も維持あるいは上昇したのに対し、本願製剤では投与終了後に速やかに低下した。同様に、ウサギ部分肝切除モデルにおいて、対照製剤である酢酸リングル液、乳酸リングル液及びリングル液では、投与中から HCO_3^- 及びB Eの低下が認められたのに対し、本願製剤では投与中は維持され、投与終了後に低下した。これらのことから、本願製剤は他のリングル液と比較して、アシドーシス補正効果が最も優れており、部分肝切除によるアシドーシスの進行を遅延させたと言うことができる。

【0012】

本発明で使用する炭酸水素イオン含有製剤は、炭酸水素ナトリウムをアルカリ化剤として、20～35mEq/L、より好ましくは22～30mEq/L配合した液剤である。また、同時に電解質として、ナトリウムイオン130～145

mEq/L 、カリウムイオン $2 \sim 5 \text{mEq/L}$ 、塩素イオン $90 \sim 130 \text{mEq/L}$ 、カルシウムイオン $2 \sim 5 \text{mEq/L}$ 、マグネシウムイオン $0.5 \sim 2.5 \text{mEq/L}$ 、クエン酸イオン $1 \sim 7 \text{mEq/L}$ 、およびブドウ糖 $0 \sim 5 \text{g/L}$ を含有することが好ましい。これら電解質成分は必要に応じ、特に制限なく使用することができ、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、グリセロリン酸ナトリウム、リンゴ酸ナトリウム、塩化カリウム、リン酸二カリウム、酢酸カリウム、クエン酸カリウム、乳酸カリウム、グリセロリン酸カリウム、リンゴ酸カリウム、塩化カルシウム、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセロリン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リンゴ酸カルシウム、塩化マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、グリセロリン酸カルシウム等が用いられる。

特に好ましい炭酸水素イオン含有製剤の成分は塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ブドウ糖である。

【0013】

細胞外液の酸塩基平衡を司る重要な塩基である炭酸水素イオンの供給源である炭酸水素ナトリウムは、カルシウムやマグネシウムと反応し、不溶性の炭酸カルシウムや炭酸マグネシウムを析出すること、また、炭酸水素ナトリウム水溶液を放置又は加熱すると炭酸ガスを放出し、pHが上昇する性質を持つこと等から、製剤的に安定な炭酸水素イオン含有製剤を得ることは非常に困難であった。したがって、本発明の炭酸水素イオン含有製剤は用時調製、または炭酸水素ナトリウム液と電解質液との2剤の組み合わせ、またはこれらを二室容器に充填した製剤等でもあってもよいが、特に一剤化されたものが、使用時の利便性等からも好ましい。

【0014】

【実施例】

次に、実施例をあげて、本発明をさらに詳細に説明する。

【0015】

(実施例 1) HCO_3^- 濃度を 20.0、22.5、25.0、27.5 及び 30.0 mEq/L となるように配合した 5 種類の製剤を作製し、酢酸リングル液を対照として、ウサギ出血性ショックモデル及び、ウサギ部分肝切除モデルを用いて検討を行った。

まず、表 1 のような处方に沿って輸液製剤を調製した。各配合成分を水に溶かして 10 L とし (pH 実測値: 8.0)、炭酸ガスをバブリングして pH を 6.9 に調整した後、ろ過後、500 mL 宛ガラスバイアルに充填した。これを 115 °C で 15 分間高压蒸気滅菌を行い、これにより、 HCO_3^- 濃度を 20.0、22.5、25.0、27.5 及び 30.0 mEq/L とした 5 種類の製剤を得た。対照製剤の酢酸リングル液として、市販のヴィーン F 注 (日研化学 (株) 製) を用いた。

【0016】

【表 1】

配合成分 (g) 重炭酸イオン濃度 (mEq/L)	20.0	22.5	25.0	27.5	30.0
塩化ナトリウム	64.3	62.8	61.4	59.9	58.4
塩化カリウム	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98
塩化カルシウム二水和物	2.21	2.21	2.21	2.21	2.21
塩化マグネシウム六水和物	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02
炭酸水素ナトリウム	16.8	18.9	21.0	23.1	25.2
クエン酸三ナトリウム二水和物	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90

【0017】

これら、 HCO_3^- 濃度が 20.0、22.5、25.0、27.5 及び 30.0 mEq/L とした 5 種類の製剤について、開始時と室温 3 箇月保存時の pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子数、各成分含量、空間部の炭酸ガス濃度を測定した。これらの結果を表 2 に示した。保存前後で変化は認められず、保存後においても、成分の分解も、沈殿もなく、安定であった。

【0018】

【表2】

pH	不溶性 真物 検査	不溶性 微粒子試験 (個/ml.以下)	合 量 (w/v%)							空間部 (CO ₂ %)		
			10μm 以上		25μm 以上		Na K Ca Mg 塩素 炭酸 水素 クエ ン酸					
			N a	K	C a	M g	塩素	炭酸 水素	クエ ン酸			
2.0	開始時	認めなかつた	0.0	0.0	0.302	0.015	0.00582	0.00114	0.4168	0.119	0.0309	7.16
0.0	3箇月	認めなかつた	0.5	0.0	0.302	0.015	0.00584	0.00115	0.4144	0.116	0.0318	9.85
2.2	開始時	認めなかつた	0.1	0.0	0.304	0.015	0.00582	0.00116	0.4081	0.134	0.0310	5.40
5.5	3箇月	認めなかつた	0.9	0.0	0.303	0.015	0.00586	0.00111	0.4065	0.132	0.0319	9.53
2.5	開始時	認めなかつた	0.0	0.0	0.303	0.015	0.00583	0.00116	0.4001	0.149	0.0309	6.10
0.0	3箇月	認めなかつた	0.4	0.0	0.303	0.015	0.00587	0.00112	0.3974	0.149	0.0320	10.24
2.7	開始時	認めなかつた	0.0	0.0	0.302	0.015	0.00586	0.00116	0.3932	0.163	0.0310	8.02
5.5	3箇月	認めなかつた	0.2	0.0	0.305	0.015	0.00589	0.00113	0.3984	0.165	0.0322	10.42
3.0	開始時	認めなかつた	0.0	0.0	0.304	0.015	0.00594	0.00115	0.3865	0.183	0.0312	10.14
0.0	3箇月	認めなかつた	0.1	0.0	0.306	0.015	0.00592	0.00114	0.3830	0.178	0.0322	11.90

【0019】

ウサギ出血性ショックモデルは以下の手順で作製した。日本白色種雄性ウサギを α -クロラロース及びウレタンにて併用麻酔後、右大腿動脈に血圧測定用カニューレ、左大腿動脈に脱血用及び採血用カニューレを挿入した。血圧及び心拍数が安定した後、平均血圧が約40mmHgとなるまで脱血し、40mmHgになった直後から、各製剤または酢酸リンゲル液を60mL/Kg/hrの速度で90分間持続投与した。それぞれの投与群について、脱血前、投与前、投与開始後15分、30分、60分、90分（投与終了）、投与後30分における、血中pH、血中 HCO_3^- 濃度、また、酸塩基平衡における代謝性因子の変化を表現する指標であるBE（過剰塩基）を測定した。これらの結果を図1～3に示した。

【0020】

pHは30.0以外の投与群では投与中15～30分において投与前値より低下し、それ以降、20.0及び酢酸リンゲル液投与群はほぼ一定の値で推移した。22.5、25.0及び27.5投与群は上昇傾向を示し、ほぼ脱血前値まで回復した。30.0投与群は脱血前値以上に上昇した。血中 HCO_3^- 濃度は、20.0及び酢酸リンゲル液投与群は投与中ほとんど変化はなく、上昇はみられなかった。それ以外の22.5、25.0、27.5及び30.0投与群では、製剤中の HCO_3^- 濃度にほぼ依存して上昇した。BEは血中 HCO_3^- 濃度とほぼ同様の変化を示した。

これらから、ウサギ出血性ショックモデルにおいて、 HCO_3^- 濃度が22.

5、25.0、27.5及び30.0mEq/Lの製剤では、アシドーシス補正効果が認められた。

【0021】

次に、ウサギ部分肝切除モデルを用いて、同様の検討を行った。

ウサギ部分肝切除モデル作製及び各薬剤の投与は、以下のように行った。日本白色種雄性ウサギをペントバルビタールにて麻酔導入後、気管にカニューレを挿入し、イソフルレンにより麻酔を維持し、呼吸管理下で実験を行った。血圧及び心拍数が安定したのち、各製剤または酢酸リンゲル液を40mL/Kg/hrの速度で90分間持続投与した。投与開始と同時に開腹手術を開始し、手術開始後25分に部分肝切除（約75%）を行った。それぞれの投与群について、投与開始、投与開始後30分、60分、90分（投与終了）、投与後15分、30分における、血中pH、血中HCO₃⁻濃度及びBEを測定した。これらの結果を図4～6に示した。

【0022】

その結果、pHは30.0投与群では投与中において投与前値以上の値で推移した。一方、20.0及び酢酸リンゲル液投与群は投与中60～90分において投与前値以下まで低下した。22.5、25.0及び27.5投与群はこれらの中間の値で推移した。血中HCO₃⁻濃度は、各投与群では製剤中のHCO₃⁻濃度に依存した推移を示したが、投与中、20.0投与群では酢酸リンゲル液投与群と同様に漸次低下し、投与前値以下の値で推移した。22.5、25.0及び27.5投与群は投与中緩やかに低下したが、投与終了時においてはほぼ投与前値の値であった。30.0投与群は投与前値と比較してやや高値で推移した。BEは血中HCO₃⁻濃度とほぼ同様の変化を示した。

以上、ウサギ部分肝切除モデルにおいて、HCO₃⁻濃度が22.5、25.0、27.5及び30.0mEq/Lの製剤では、アシドーシス補正効果が認められた。

【0023】

（実施例2） 本願製剤と、酢酸リンゲル液、乳酸リンゲル液及びリンゲル液を対照製剤として、イヌ出血性ショックモデル及びウサギ部分肝切除モデルにお

ける比較実験を行った。

次のような処方に沿って本願製剤を調製した。すなわち、塩化ナトリウム 61.4 g、塩化カリウム 2.98 g、塩化カルシウム二水和物 2.21 g、塩化マグネシウム六水和物 1.02 g、炭酸水素ナトリウム 21.0 g、クエン酸ナトリウム 4.90 g を水に溶かして 10 L とし (pH 実測値: 8.0)、炭酸ガスをバブリングして pH を 6.7 に調整した後、ろ過後、500 mL 宛ガラスバイアルに充填した。これを 115°C で 15 分間高压蒸気滅菌を行い、本願製剤を得た。

対照製剤としては、酢酸リングル液は、市販のヴィーン F 注（日研化学（株）製）を、乳酸リングル液は市販のソリタ「シミズ」（清水製薬（株）製）を、リングル液は、日本薬局方リングル液（大塚製薬（株）製）を用いた。

【0024】

本願製剤の保存開始時と 25°C、60%RH、14箇月保存時について、その pH、不溶性微粒子数、各成分含量、空間部の炭酸ガス濃度を測定し、また、目視により沈殿の有無を観察した。これらの結果を表5に示した。保存前後で変化は認められず、保存後においても、成分の分解も、沈殿もなく、安定であった。

【0025】

【表3】

pH	不溶性 微粒子 検査 (個/ μL 以下)	含 量 (w/v%)								空間部 (CO ₂ %)	
		10 μm 以上		25 μm 以上		Na		K			
		Ca	Mg	塩素	炭酸 水素	クエ ン酸					
開始時	7.0 認めなか った	0.4	0.0	0.312	0.016	0.00606	0.00122	0.4025	0.152	0.0314 11.73	
3箇月	7.1 認めなか った	0.9	0.0	0.313	0.016	0.00631	0.00121	0.4016	0.151	0.0321 10.37	

【0026】

(イヌ出血性ショックモデル) 雄性ビーグル犬をペントバルビタールにて麻酔後、混合ガス (70% N₂ + 30% O₂) にて呼吸管理を行った。次に外頸静脈に留置したカニューレより 1 mL/Kg/m in の速度で平均血圧が約 40 mmHg になるまで脱血し、この血圧を維持するように適宜脱血し、出血性ショックモデルとした。脱血により動脈血 BE が約 -13 mEq/L になった時点から、本願製剤または対照製剤 (酢酸リングル液、乳酸リングル液、リングル液) を 60 mL/Kg/hr の速度で 90 分間持続投与した。それぞれの投与群につい

て、脱血前、脱血直後、投与開始、投与開始後15分、30分、60分、90分（投与終了）、投与後30分、60分における、血中 HCO_3^- 濃度及びBEを測定した。結果を図7、8に示した。

【0027】

本願製剤の血圧及び血流量を指標とした循環動態改善効果は、対照製剤と同等若しくはそれ以上であった。アシドーシス補正効果は本願製剤が最も優れており、他のリングル製剤と比較して HCO_3^- 及びBEを速やかに上昇させアシドーシスを速やかに補正した。また、この効果は投与終了後に速やかに消失した。血清中マグネシウム濃度の低下については、本願製剤では対照製剤と比較して軽度であった。

【0028】

（ウサギ部分肝切除モデル） 日本白色種雄性ウサギをペントバルビタールにて麻酔導入後、気管にカニューレを挿入し、イソフルレンにより麻酔を維持し、呼吸管理下で実験を行った。血圧及び心拍数が安定したのち、本願製剤または対照製剤（酢酸リングル液、乳酸リングル液、リングル液）を40mL/Kg/hの速度で90分間持続投与した。投与開始と同時に開腹手術を開始し、手術開始後25分に部分肝切除（約75%）を行った。それぞれの投与群について、投与開始、投与開始後30分、60分、90分（投与終了）、投与後15分、30分における、血中 HCO_3^- 濃度及びBEを測定した。これらの結果を図9、10に示した。

【0029】

アシドーシス補正効果は本願製剤が最も優れており、対照製剤投与群では HCO_3^- 及びBEの低下が投与中からみられたのに対し、本願製剤投与群では投与終了後より認められ、アシドーシスの進行を遅延させた。血漿中マグネシウム濃度は、対照製剤投与群では低下したが、本願製剤投与群では維持された。

【0030】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明はアルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムが配合されている炭酸水素イオン含有製剤によって、生体の水電解質代謝および血中の

酸塩基平衡を管理する方法、特に熱傷、出血性ショック、多臓器不全、全身性炎症反応（SIRS）等により代謝性アシドーシスを併発した場合の、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法を提供するものである。すなわち、生体内で代謝されて炭酸水素イオンを生成する炭酸水素ナトリウムを含有する製剤では、乳酸ナトリウムや酢酸ナトリウムを含有する製剤とは異なり、炭酸水素イオンそのものを供給できるため、アシドーシス補正効果の速やかな発現と速やかな消失が可能となる。また、乳酸ナトリウム等の有機酸塩は投与終了後も代謝されて炭酸水素イオンを産生することから、代謝性アルカローシスを惹起する恐れがあることが知られているが、炭酸水素イオン含有製剤では、アシドーシス補正効果が速やかに消失することから、投与終了後のアルカローシスを惹起する心配はなくなる。また、バランスよく電解質を含有している炭酸水素イオン含有製剤では、高ナトリウム血症を来すこともない。さらに、本願の炭酸水素イオン含有製剤は、細胞外液のマグネシウムの維持・補正効果も優れていることが明らかになった。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

実施例 1 のウサギ出血性ショックモデルにおける血中 pH の推移

【図 2】

実施例 1 のウサギ出血性ショックモデルにおける血中 HCO_3^- の推移

【図 3】

実施例 1 のウサギ出血性ショックモデルにおける BE の推移

【図 4】

実施例 1 のウサギ部分肝切除モデルにおける血中 pH の推移

【図 5】

実施例 1 のウサギ部分肝切除モデルにおける血中 HCO_3^- の推移

【図 6】

実施例 1 のウサギ部分肝切除モデルにおける BE の推移

【図 7】

実施例 2 のイヌ出血性ショックモデルにおける血中 HCO_3^- の推移

【図8】

実施例2のイヌ出血性ショックモデルにおけるB Eの推移

【図9】

実施例2のウサギ部分肝切除モデルにおける血中 HCO_3^- の推移

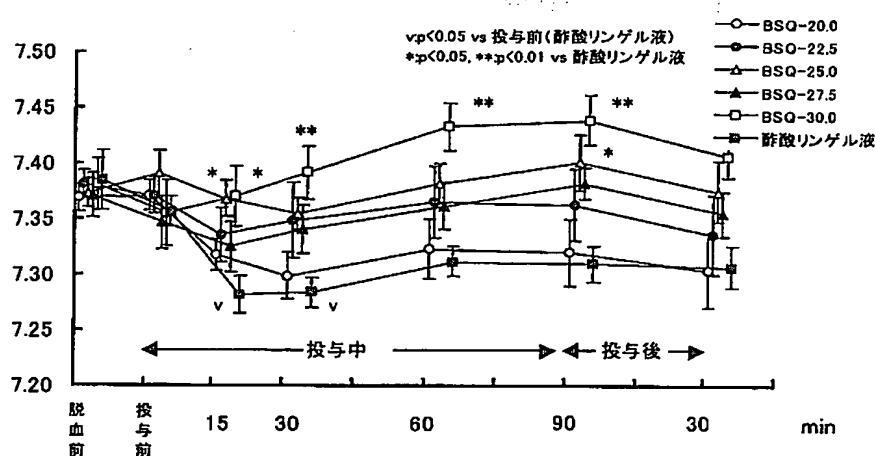
【図10】

実施例2のウサギ部分肝切除モデルにおけるB Eの推移

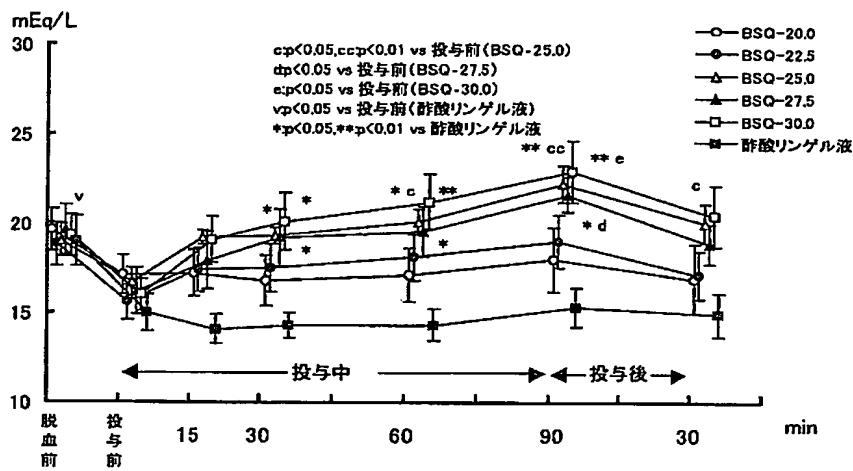
【書類名】

図面

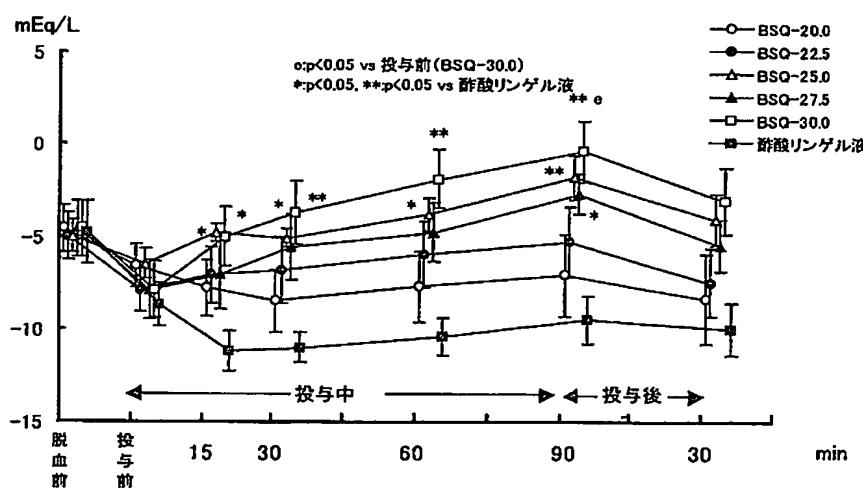
【図 1】



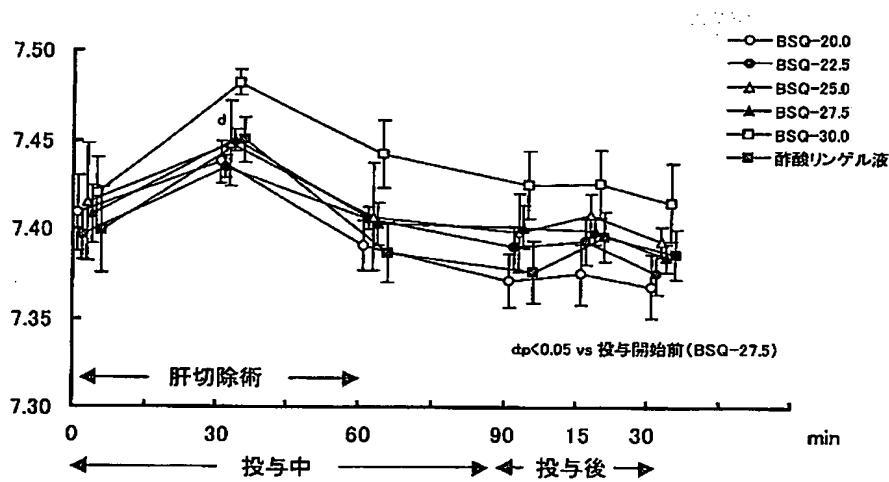
【図 2】



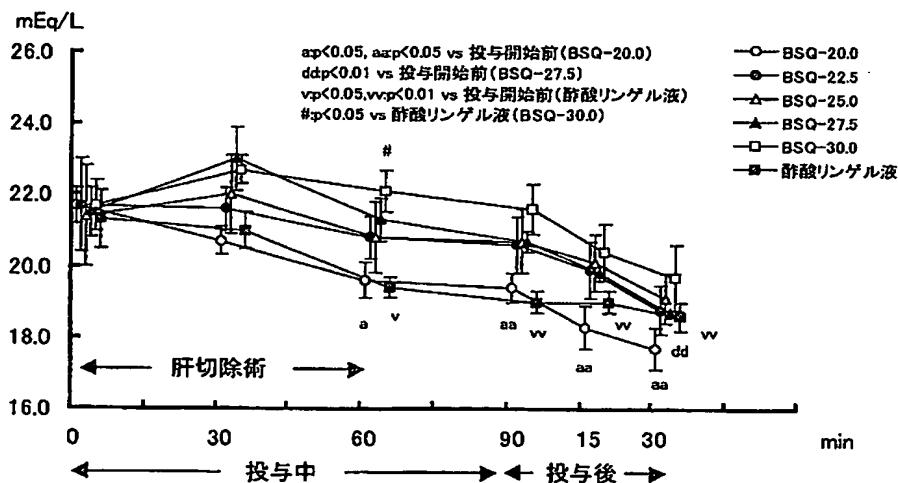
【図 3】



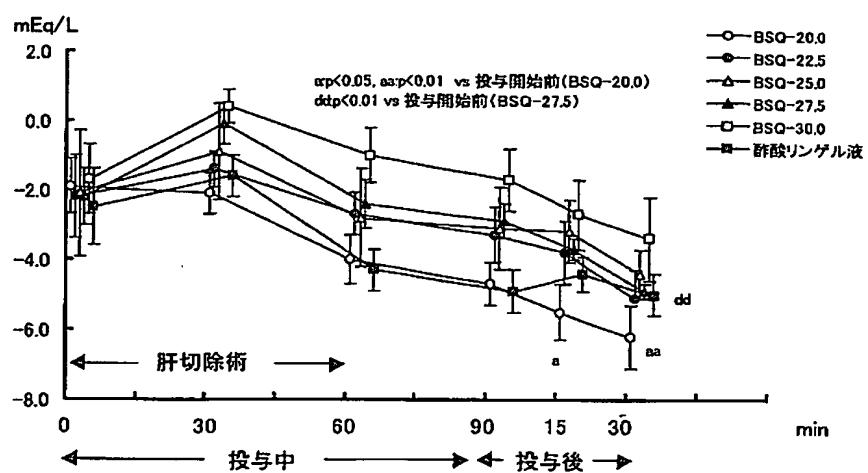
【図 4】



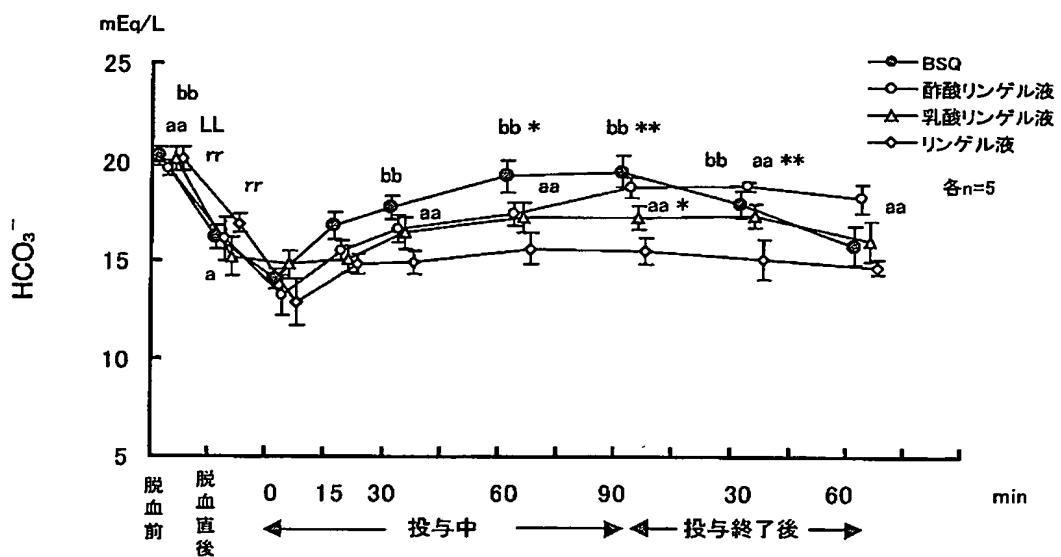
【図 5】



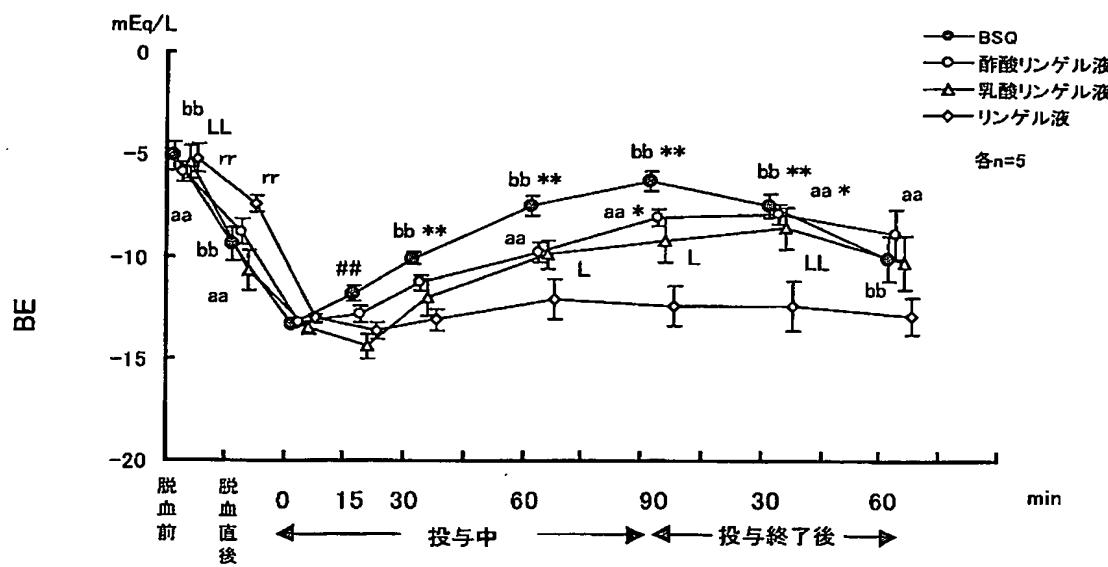
【図 6】



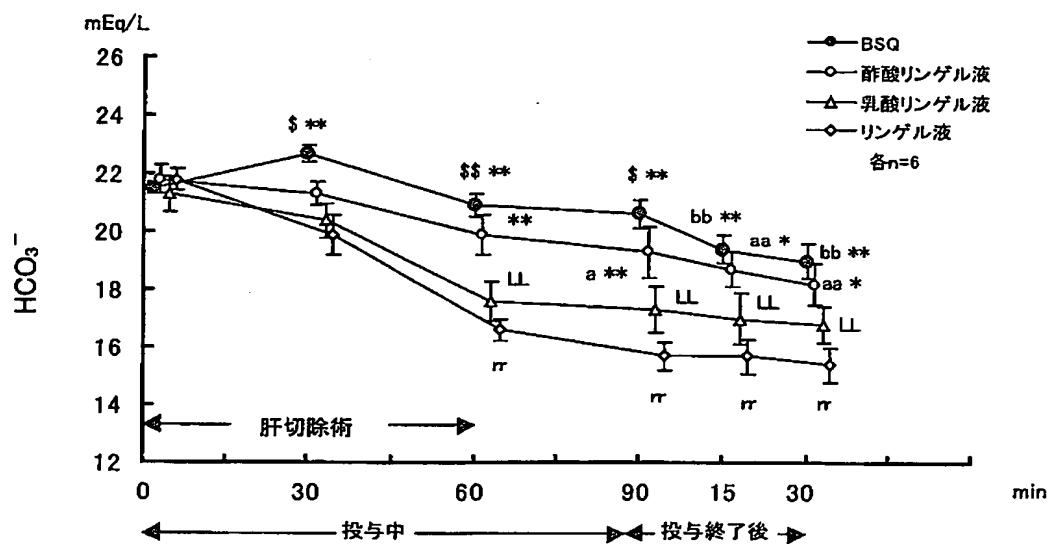
【図 7】



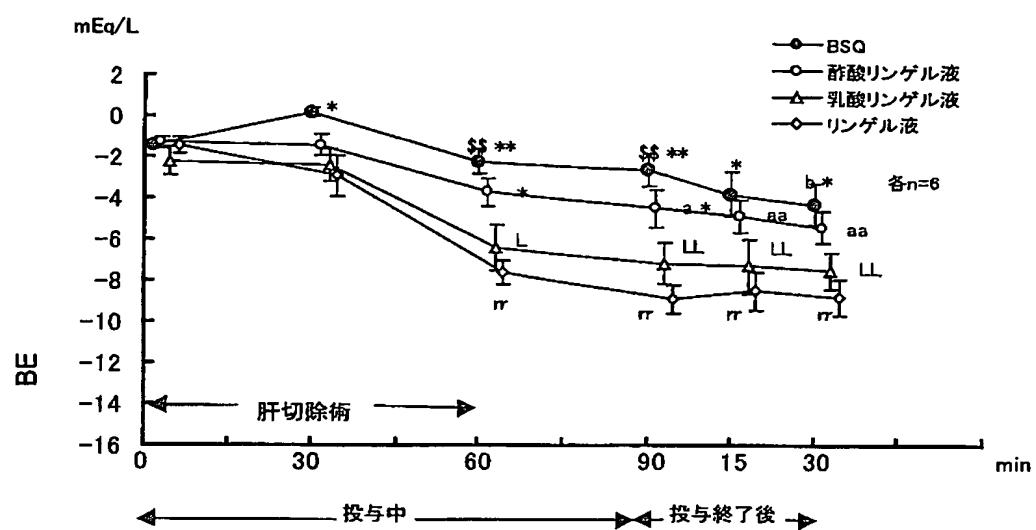
【図 8】



【図 9】



【図10】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法、特に熱傷、出血性ショック、多臓器不全、全身性炎症反応（SIRS）等により代謝性アシドーシスを併発した場合の、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理する方法を提供する。

【解決手段】 アルカリ化剤として炭酸水素ナトリウムが配合されている炭酸水素イオン含有製剤は、アシドーシス補正効果を速やかに発現し、また投与を中止することにより、アシドーシス補正効果は速やかに消失するから、代謝性アルカローシスを惹起したり、投与終了後のアルカローシスを惹起する懼れもなく、高ナトリウム血症を来すこともない。炭酸水素イオン含有製剤を 2～60 mL/Kg/h の速度で持続投与することにより、安全かつ有効に、生体の水電解質代謝および血中の酸塩基平衡を管理することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2002-319380
受付番号 50201656269
書類名 特許願
担当官 第一担当上席 0090
作成日 平成14年11月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月 1日

次頁無

特願2002-319380

出願人履歴情報

識別番号 [391030963]

1. 変更年月日 1991年 3月 29日

[変更理由] 新規登録

住 所 静岡県清水市宮加三 235 番地
氏 名 清水製薬株式会社

2. 変更年月日 2003年 4月 1日

[変更理由] 住所変更

住 所 静岡県静岡市清水宮加三 235 番地
氏 名 清水製薬株式会社

DECLARATION

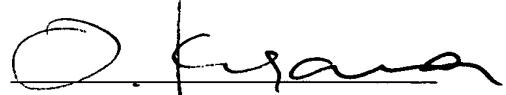
In the matter of an Application for Letters Patent by
SHIMIZU PHARMACEUTICAL CO., LTD.,

I, Osamu KUSAMA, Patent Attorney, whose full post office address is 7th Floor, Iwata Bldg., 5-12, Iidabashi 4-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0072, Japan, do solemnly and sincerely declare as follows:

1. I am well acquainted with Japanese and English language.
2. The following is the true translation into English language of the Japanese patent application No. JP2002-319380 filled by SHIMIZU PHARMACEUTICAL CO., LTD. with the Receiving Office / The Japanese Patent Office on November 1, 2002 in respect of an Application for Letters Patent.

And I make this solemn declaration conscientiously believing the same to be true.

Declared at Tokyo, Japan
This 22nd day of September, 2003.


Osamu KUSAMA
KUSAMA PATENT OFFICE

(Translation)

JAPAN PATENT OFFICE

5

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: November 1, 2002

10

Application Number: Patent Application 2002-319380
[ST.10/C] [JP2002-319380]

Applicant(s): Shimizu Pharmaceutical Co., Ltd.

15

20

September 16, 2003

Yasuo, IMAI
Commissioner, Japan Patent Office

25

Application Certified No.: Appln. Cert. Pat. 2003-3075538

[Name of Document] Application for Patent
[Reference No.] SSK2130A
[Addressed to] To Commissioner of the Patent Office
[IPC] A61B 5/00
5 A61K121:00
[Inventor]
[Address] 22-19, Sena 5-chome, Shizuoka-shi,
Shizuoka
[Name] YAMAZAKI, Hidehiro
10 [Applicant for the Patent]
[Identification No.] 391030963
[Name] Shimizu Pharmaceutical Co.,Ltd.
[Representative] SUZUKI, Yohei
[Charge]
15 [Account Number] 035839
[Total Amount] ¥21,000
[List of the Documents]
[Item] Specification 1
[Item] Figure 1
20 [Item] Abstract 1
[Proof] Requested

[Name of the Document]	DESCRIPTION
[Name of the Invention]	PROCESS FOR CONTROLLING WATER AND ELECTROLYTE BALANCE AND ACID-BASE EQUILIBRIUM IN HUMAN BODY

[Claims]

5 [Claim 1] A method for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, comprising administering continuously a preparation solution containing 130 to 145 mEq/L of sodium ion, 2 to 5 mEq/L of potassium ion, 20 to 35 mEq/L of bicarbonate ion, 90 to 130 mEq/L of chloride ion, 2 to 5 mEq/L of 10 calcium ion, 0.5 to 2.5 mEq/L of magnesium ion, 1 to 7 mEq/L of citrate ion, and 0 to 5g/L of glucose at a rate of 2 to 60mL/kg/hour.

15 [Claim 2] A method for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, comprising adjustment of infusion speed or demedication of the preparation claimed in claim 1, by observing a data of blood gas analysis as index parameter.

[Claim 3] A method according to claim 2, wherein the infusion speed is adjusted in order to maintain a plasma bicarbonate concentration to be in a range of 22 to 26 mEq/L.

20 [Claim 4] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with metabolic acidosis.

25 [Claim 5] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with burn injury.

[Claim 6] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with hemorrhagic shock.

30 [Claim 7] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with multiple organ failure.

[Claim 8] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with systemic inflammatory reaction.

35 [Claim 9] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base

equilibrium of a patient under the operation and post operative patient.

5 [Claim 10] A method as claimed in any one of claims 1 to 3 for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with hypohydremia.

10 [Claim 11] A controlling agent of water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, comprises containing 130 to 145 mEq/L of sodium ion, 2 to 5 mEq/L of potassium ion, 20 to 35 mEq/L of bicarbonate ion, 90 to 130 mEq/L of chloride ion, 2 to 5 mEq/L of calcium ion, 0.5 to 2.5 mEq/L of magnesium ion, 1 to 7 mEq/L of citrate ion, and 0 to 5g/L of glucose.

[Claim 12] A controlling agent claimed in claim 11, said agent is administered at a rate of 2 to 60 mL/kg/hour to maintain a plasma concentration of bicarbonate ion to 22 - 26 mEq/L.

15 [Claim 13] A controlling agent claimed in claim 11 or 12, wherein a source of citrate ion is sodium citrate and pH of the agent is adjusted to 6.5 to 7.4 by carbon dioxide gas.

20 [Claim 14] A controlling agent as claimed in any one of claims 11 to 13, wherein said agent is filled in the carbon dioxide gas permeable plastic container sealed with gas un-permeable film, or in gas un-permeable container.

【Disclosure of the present invention】

【0001】

【Technical field】

25 The present invention relates to a process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium.

【0002】

【Background Art】

30 It is ideal method to adjust a pH of an infusion for human body by bicarbonate (hereinafter referred to as " HCO_3^- ", if necessary) because pH of extracellular fluid is adjusted by bicarbonate in the body. However, since bicarbonate produces insoluble salts in combination with calcium ion and/or magnesium ion in water, the combination of these components is contraindicated, 35 and it has been difficult to prepare the stable pharmaceutical

preparation solution containing these components all together (Mitsuro Nakano & Humio Yamashita, "Complex Electrolytes Solution In the View of Pediatrics", Clinical Water Electrolytes, Vol.3, NO.3, pp. 217-220 (1985, March); Shouzou Koshikawa, "Bicarbonate and 5 Phosphate", Saishin-Igaku, Vol.26 NO.2, pp. 274-280 (1971, February); Shouzou Koshikawa & Kimihiro Takayama, "Sodium bicarbonate Used in Fluid Therapy", Clinical Water Electrolytes, Vol.5 NO.3, pp. 239-245 (1986, March)).

To improve the matter, it had found that sodium lactate was 10 metabolized in the body to produce equimolar bicarbonate, and thus the preparation containing sodium lactate instead of sodium bicarbonate has been proposed. As a result, a pharmaceutically stable lactated Ringer's solution containing sodium lactate has been provided, and widely used as a first choice for the fluid 15 replacement of the extracellular fluid in surgical operation (For example: Mitsuro Nakano & Humio Yamashita, "Complex Electrolytes Solution In the View of Pediatrics", Clinical Water Electrolytes, Vol.3, NO.3, pp. 217-220 (1985, March)).

However, the capability of lactic metabolism is insufficient 20 when decrease of hepatic blood flow is observed in hepatic disease or shock, and reduction of alkalization effect or accumulation of lactic acid has been presented as problems.

To solve these problems, acetated Ringer's solution containing sodium acetate was developed. Sodium acetate is 25 metabolized in the whole body including skeletal muscles to produce equimolar bicarbonate. The lactated Ringer's solution and the acetated Ringer' solution are presently used in anesthesiology, surgery, medical emergency center, and so on (For example: Mitsuro Nakano & Humio Yamashita, "Complex Electrolytes Solution In the View 30 of Pediatrics", Clinical Water Electrolytes, Vol.3, NO.3, pp. 217-220 (1985, March); Shouzou Koshikawa, "Bicarbonate and Phosphate", Saishin-Igaku, Vol.26 NO.2, pp. 274-280 (1971, February)).

Further, a commercially available alkalinizing agent such as 35 high concentration sodium bicarbonate or sodium lactate solution is commonly injected intravenously in the case of metabolic acidosis

such as burn injury, hemorrhagic shock, multiple organ failure, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and so on. However, because the commercially available high concentration sodium bicarbonate solution is consisting by 7% and 8.4% of sodium bicarbonate solution, intercellular acidosis may happen in case of rapid injection of large amount of them due to the abrupt increase of osmotic pressure of extracellular fluid, leading to increase in extracellular fluid, and resulting in circulation of extracellular fluid. Under insufficient of the respiratory management, generation of large amount of carbon dioxide in blood may cause intracellular acidosis. Further, it involves the risk of hypernatremia with simultaneous administration of sodium ion (For example: Shouzou Koshikawa & Kimihiro Takayama, "Sodium bicarbonate Used in Fluid Therapy", Clinical Water Electrolytes, Vol.5 NO.3, pp. 239-245 (1986, 15 March).

【0003】

【Related Document 1】

Mitsuro Nakano & Humio Yamashita, "Complex Electrolytes Solution In the View of Pediatrics", Clinical Water Electrolytes, Vol.3, NO.3, pp. 217-220 (1985, March)

【Related Document 2】

Shouzou Koshikawa, "Bicarbonate and Phosphate", Saishin-Igaku, Vol.26 NO.2, pp. 274-280 (1971, February)

【Related Document 3】

Shouzou Koshikawa & Kimihiro Takayama, "Sodium bicarbonate Used in Fluid Therapy", Clinical Water Electrolytes, Vol.5 NO.3, pp. 239-245 (1986, March)

【0004】

【The problem to be solved in the invention】

The present invention relates to process for controlling the water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, and particularly to process for controlling water electrolyte balance and acid-base equilibrium supervening metabolic acidosis due to burn injury, hemorrhagic shock, multiple organ failure, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and so on.

【0005】

【Means to solve the problem】

As a result of diligent research by the present inventors, it is newly discovered that the process for controlling the water and 5 electrolyte balance and acid-base equilibrium, by administering the preparation stably containing sodium bicarbonate without observation of any precipitation for long period of time.

Namely, the preparation containing sodium bicarbonate as alkalizing agent can provide bicarbonate ion directly unlike the 10 sodium lactate or the sodium acetate which is metabolized to produce bicarbonate ion, and therefore this preparation is able to control the acidosis correction effect quickly. It is well known that the administration of organic acid salt, such as sodium lactate or sodium acetate, may induce metabolic alkalosis because of 15 bicarbonate production by metabolism after the completion of the administration thereof. Contrary, there is no anxiety about metabolic alkalosis by administration of the preparation containing sodium bicarbonate, because the acidosis correction effect disappears quickly. Further, the preparation of the present 20 invention containing bicarbonate, containing electrolytes in a balanced manner, does not induce hypernatremia.

【0006】

Accordingly the present invention provides:

(1) a method for controlling water and electrolyte balance 25 and acid-base equilibrium, comprising administering continuously a preparation containing 130 to 145 mEq/L of sodium ion, 2 to 5 mEq/L of potassium ion, 20 to 35 mEq/L of bicarbonate ion, 90 to 130 mEq/L of chloride ion, 2 to 5 mEq/L of calcium ion, 0.5 to 2.5 mEq/L of magnesium ion, 1 to 7 mEq/L of citrate ion and 0 to 5g/L of glucose, 30 at a rate of 2 to 60 mL/kg/hour;

(2) a method for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, comprising adjusting the infusion speed or demedication of the preparation according to (1), by observing a data of blood gas analysis as index parameter;

35 (3) a method according to (2), wherein the infusion speed is

adjusted in order to maintain a plasma bicarbonate concentration to be in a range of 22 to 26 mEq/L;

5 (4) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with metabolic acidosis;

(5) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with burn injury;

10 (6) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with hemorrhagic shock;

(7) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium in of a patient with multiple organ failure;

15 (8) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with systemic inflammatory reaction syndrome;

20 (9) a method according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient under the operation and post operative patient;

(10) a method as according to (1) to (3) for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium of a patient with dehydration;

25 (11) a controlling agent of water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, comprises containing 130 to 145 mEq/L of sodium ion, 2 to 5 mEq/L of potassium ion, 20 to 35 mEq/L of bicarbonate ion, 90 to 130 mEq/L of chloride ion, 2 to 5 mEq/L of calcium ion, 0.5 to 2.5 mEq/L of magnesium ion, 1 to 7 mEq/L of citrate ion and 0 to 5g/L of glucose;

30 (12) a controlling agent according to (11), wherein said agent is administered at a rate of 2 to 60 mL/kg/hour to maintain a plasma bicarbonate concentration to be in a range of 22 to 26 mEq/L.

35 (13) a controlling agent according to (11) or (12), wherein a source of citrate ion is sodium citrate and pH of the agent is adjusted to 6.5 to 7.4 by carbon dioxide gas; and

(14) a controlling agent according to (11) to (13), wherein said agent is filled in the carbon dioxide gas permeable plastic container sealed with gas un-permeable film, or in gas un-permeable container.

5 【0007】

【Best mode for carrying out the invention】

The present invention provides the process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium by means of continuous infusion of the preparation containing bicarbonate and 10 other electrolytes in a balanced manner, at a rate of 2 to 60mL/kg/hour, preferably 5 to 20mL/kg/hour, and more preferably 5 to 15mL/kg/hour. The preparation of the present invention supplies bicarbonates *per se* to the human body, and therefore, the prompt exhibition of the acidosis correction effect can be obtained. In 15 addition, this effect disappears quickly.

【0008】

The water and electrolyte balance and acid-base equilibrium can be controlled by changing the infusion speed or demedication of the preparation, by observing a data of blood gas analysis as an 20 index parameter. That is, the rate of the infusion speed of the preparation is adjusted or the infusion is terminated in order to maintain the blood pH being in a range of 7.3 to 7.5 and the plasma bicarbonate concentration being in a range of 22 to 26 mEq/L. By administering the preparation containing bicarbonate of the present 25 invention, the acidosis correction effect is exhibited immediately after the start of infusion and disappeared quickly by demedication. Thus, the preparation of the present invention can be administered safely without inducing metabolic alkalosis during infusion and alkalosis after the demedication. The preparation of the present 30 invention also has no problem of hypernatremia.

【0009】

Further, the preparation of the present invention possesses the maintenance and the correction effect of magnesium concentration in extracellular fluid. During the surgical operation, blood is 35 diluted by infusion, and then plasma magnesium concentration is

decreased. As a result, it is well known that the patient may suffer with induction of hypomagnesemia, and frequency of tetany, arrhythmia, and convulsions may increase. On the contrary, infusion of the present preparation can maintain the magnesium concentration 5 during the operation without additional magnesium administration, and decrease the occurrence of QT prolongation and arrhythmia. In a patient of intensive care unit (ICU) after surgical operation, tachyarrhythmia, particularly, atrial fibrillation and auricular flutter, frequently occur, and serum electrolyte imbalance is 10 suggested. Then the intravenous injection of magnesium prevent of atrial fibrillation and auricular flutter, safely and effectively. That is, it is clinically important to maintain magnesium concentration in extracellular fluid, and therefore, the infusion of 15 the preparation containing bicarbonate, having the maintenance and correction effect of magnesium concentration in extracellular fluid, prevents the hypomagnesemia which causes various kinds of diseases.

【0010】

The BE indicated in the example of this specification means the index of the metabolic factors in acid-base equilibrium, and 20 decreasing of BE means progress of metabolic acidosis. The progress of metabolic acidosis induces decrease of cardiac contractility and peripheral vasodilatation, and consequently, causes congestive heart failure, arterial hypotension and decreasing of blood flow volume. Further, the progress of metabolic acidosis causes the depression of 25 threshold level of atrial fibrillation, which leads to fatal arrhythmia. Therefore, it is clinically important to improve the way to correct the procession of metabolic acidosis.

【0011】

In the experiment test using dog hemorrhagic shock model in 30 the Example 2, it was cleared that the preparation solution of the present invention rapidly increases bicarbonate level and BE, and the acidosis correction effect is superior to the reference solutions, such as Ringer's solution, lactated Ringer's solution, and acetated Ringer's solution. Additionally, bicarbonate level and 35 BE were rapidly decreased after infusion of the present preparation.

as opposed to the bicarbonate level and BE of the reference solutions which were maintained or increased after administration. In the experimental test using rabbit partial hepatectomy model, bicarbonate level and BE were decreased during the infusion of the reference solutions, such as Ringer's solution, lactated Ringer's solution, and acetated Ringer's solution. On the contrary, bicarbonate level and BE were maintained during the infusion of the preparation of the present invention, and decreased after the infusion. Therefore, the acidosis correction effect of the preparation of the present invention is superior to that of the referenced Ringer's solution, and the progress of acidosis caused by the partial hepatectomy can be delayed by administration of the preparation of the present invention.

【0012】

The preparation containing bicarbonate of the present invention contains sodium bicarbonate as alkalizing agent in amount of 20 to 35 mEq/L, preferably 22 to 30 mEq/L. The solution also preferably contains 130 to 145 mEq/L of sodium ion, 2 to 5 mEq/L of potassium ion, 90 to 130 mEq/L of chloride ion, 2 to 5 mEq/L of calcium ion, 0.5 to 2.5 mEq/L of magnesium ion and 1 to 7 mEq/L of citrate ion as electrolytes, and 0 to 5g/L of glucose. These electrolytes, for example, sodium chloride, sodium citrate, sodium acetate, sodium lactate, sodium dihydrogen phosphate, disodium hydrogen phosphate, sodium gluconate, sodium glycerophosphate, sodium malate, potassium chloride, dipotassium phosphate, potassium acetate, potassium citrate, potassium lactate, potassium glycerophosphate, potassium malate, calcium chloride, calcium lactate, calcium gluconate, calcium glycerophosphate, calcium hydrogen phosphate, calcium malate, magnesium chloride, magnesium gluconate, calcium glycerophosphate, and the like, are used without limitation where necessary.

The preferred components of the preparation containing bicarbonate are sodium chloride, potassium chloride, calcium chloride, magnesium chloride, sodium bicarbonate, sodium citrate and glucose.

【0013】

Sodium bicarbonate, which is the resource of bicarbonate ion and plays a role of acid-base equilibrium for extracellular fluid, reacts with calcium ion or magnesium ion to form insoluble calcium 5 carbonate or magnesium carbonate. Further, because the sodium bicarbonate solution releases carbon dioxide gas under heating or leaving to stand, and the pH of the solution increases, and it has been difficult to obtain the preparation solution stably containing bicarbonate ion. Therefore, the preparation solution containing 10 bicarbonate of the present invention may be preparation *in situ*, constituted by two-pack type solutions separately housed of sodium bicarbonate solution and electrolytes solution; however, one-pack type solution containing sodium bicarbonate and electrolytes is preferred for convenience in use.

15 【0014】

【Examples】

The present invention will be explained in detail by way of the following examples.

【0015】

20 Example 1:

Using rabbit hemorrhagic shock model and partially hepatectomy model, the preparation solution containing bicarbonate with 20.0, 22.5, 25.0, 27.5 and 30.0 mEq/L in concentration were examined by comparison to acetated Ringer's solution.

25 The preparation of the present invention were prepared according to the formulations listed in Table 1.

Each component were dissolve in water to obtain 10L of solution (pH: 8.0), and the resultant solution was bubbled with carbon dioxide gas to adjust pH to 6.7, and then filtrated. The 30 obtained solution was filled into 500 mL glass vial and sterilized by high-pressure steam at 115°C for 15 minutes. Thus, 5 preparation solutions containing bicarbonate with 20.0, 22.5, 25.0, 27.5 and 30.0 mEq/L in concentration (referred to as Test-22, Test-22.5, Test-25.0, Test-27.5 and Test-30.0, respectively) were obtained. For 35 the reference solution as acetated Ringer's solution (referred to as

AR), Veen-F (Trade Mark) injection (Nikken Kagaku Co., Ltd.) was used.

【0016】

【Table 1】

Components (g)	Conc. of HCO_3^- (mEq/L)	20.0	22.5	25.0	27.5	30.0
sodium chloride	64.3	62.8	61.4	59.9	58.4	
potassium chloride	2.98	2.98	2.98	2.98	2.98	
calcium chloride dihydrate	2.21	2.21	2.21	2.21	2.21	
magnesium chloride hexahydrate	1.02	1.02	1.02	1.02	1.02	
sodium bicarbonate	16.8	18.9	21.0	23.1	25.2	
trisodium citrate dihydrate	4.90	4.90	4.90	4.90	4.90	

5

【0017】

The pH value, insoluble foreign matters, insoluble particle number, contents of each component, and carbon dioxide gas concentration of space of these preparation solutions were measured at the start of examination and after storage for 3 months under room temperature.

10

The results are shown in Table 2. As clearly shown by the results in the table, the preparation solutions of the present invention were stable and no degradation products and precipitations were observed after storage.

【0018】

15

Table 2:

conc. of HCO ₃ ⁻	pH	Insoluble foreign matter	Insoluble particles (pieces/mL)			Content (w/v%)					Space (CO ₂ %)
			10 ^µ m ≥	25 ^µ m ≥	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO ₃	
20.0mEq/L											
Before	7.2	None	0.0	0.0	0.302	0.015	0.00582	0.00114	0.4168	0.119	0.0309
Starting											7.16
3 months after	7.1	None	0.5	0.0	0.302	0.015	0.00584	0.00115	0.4144	0.116	0.0318
22.5mEq/L											
Before	7.1	None	0.1	0.0	0.304	0.015	0.00582	0.00116	0.4081	0.134	0.0310
Starting											5.40
3 months after	7.2	None	0.9	0.0	0.303	0.015	0.00586	0.00111	0.4065	0.132	0.0319
25.0mEq/L											
Before	7.1	None	0.0	0.0	0.303	0.015	0.00583	0.00116	0.4001	0.149	0.0309
Starting											6.10
3 months after	7.1	None	0.4	0.0	0.303	0.015	0.00587	0.00112	0.3974	0.149	0.0320
27.5mEq/L											
Before	7.1	None	0.0	0.0	0.302	0.015	0.00586	0.00116	0.3932	0.163	0.0310
Starting											8.02
3 months after	7.2	None	0.2	0.0	0.305	0.015	0.00589	0.00113	0.3984	0.165	0.0322
30.0mEq/L											
Before	7.1	None	0.0	0.0	0.304	0.015	0.00594	0.00115	0.3865	0.183	0.0312
Starting											10.14
3 months after	7.2	none	0.1	0.0	0.306	0.015	0.00592	0.00114	0.3830	0.178	0.0322
											11.90

【0019】

The rabbit hemorrhagic shock model was prepared by the following manner. The white male Japanese rabbits were anaesthetized with the combination of α -chloralose and urethane, and a cannula for 5 blood discharging and blood sampling was placed in right femoral artery. After blood pressure and heart rate of rabbits were stabilized, the blood was discharged in order to obtain the blood pressure at about 40 mmHg. Then, the each preparation solution and reference solution were administered continuously at a rate of 60 10 mL/kg/hour for 90 minutes. The blood pH, the plasma bicarbonate concentration and BE, which is the index of the variation of the metabolic factor in acid-base equilibrium, were measured before discharging of blood, and at 0 (just after start of the infusion), 15, 30, 60 and 90 (just after the infusion) minutes. These results 15 were shown in Figures 1 to 3.

【0020】

The decreasing of pH value between 15 to 30 minutes after the start of the infusion was observed in the all the groups except Test-30.0, and subsequently, in the groups of Test-20.0 and the 20 reference solution, the pH values stayed at a constant level. In the groups of Test-22.5, Test-25.0 and Test-27.5 showed the upward tendency of the pH values and the pH values were recovered to the level before the blood discharge. In the group of Test-30.0, the pH value increased over the level before the blood discharge. No 25 change of the plasma bicarbonate concentration was observed in the groups of Test-20.0 and the reference solution. In the groups of the Test-22.5, Test-25.0, Test-27.5 and Test-30.0, the plasma bicarbonate concentration increased with the bicarbonate concentration of the preparation. The change of BE level was 30 observed in the similar manner as the change of the plasma bicarbonate concentration. From these results, the acidosis correction effect of the preparation containing bicarbonate with concentration of 22.5, 25.0, 27.5 and 30.0 mEq/L was confirmed in rabbit hemorrhagic shock model.

35 【0021】

Then, same experiments were conducted using rabbit partial hepatectomy model.

The rabbit partial hepatectomy model was prepared by the following manner. The white male Japanese rabbits were anaesthetized 5 with pentobarbital, and a cannula was placed in trachea and rabbits were treated under anesthesia with isoflurane and respiratory management. After blood pressure and heart rate of rabbits were stabilized, the each preparation solution and acetated Ringer' solution as the reference solution were continuously administered at 10 a rate of 40 mL/kg/hour for 90 minutes. Just after the start of the infusion, abdominal operation was started and after 25 minutes, partial hepatectomy (75%) was conducted. The blood pH, the plasma bicarbonate concentration and BE were measured at 0 (just after the start of the infusion), 15, 30, 60 and 90 (just after the completion 15 of the infusion) minutes after starting of the infusion, and further 15 and 30 minutes after the completion of the infusion. These results were shown in Figures 4 to 6.

【0022】

In the group of Test-30.0, the pH value over the value before 20 the infusion was observed during the infusion. On the contrary, in the groups of Test-20.0 and the reference solution, the pH value decreased during 60 to 90 minutes after the start of the infusion compared to the value before the infusion. In the groups of Test-22.5, Test-25.0 and Test-27.5, the intermediate pH values were 25 observed. The changes of the plasma bicarbonate concentration were observed in all of the groups, in proportion to the bicarbonate concentration of these preparations excluding the group of Test-20.0 in which the plasma bicarbonate concentration decreased below to that of before the infusion, as in the group of the reference 30 solution. The moderate decrease of the plasma bicarbonate concentration was observed in the groups of Test-22.5, Test-25.0 and Test-27.5, but these bicarbonate levels were recovered to that of before the infusion. In the group of Test-30.0, the high plasma bicarbonate concentration in comparison with that of before the 35 infusion was observed. The change of BE level was observed in the

similar manner as the changes of the plasma bicarbonate concentration.

From these results, the acidosis correction effect of the preparation containing bicarbonate with the concentration of 22.5, 5 25.0, 27.5 and 30.0 mEq/L was confirmed in rabbit partial hepatectomy model.

【0023】

(Example 2) Using dog hemorrhagic shock model and rabbit partially hepatectomy model, the preparation of the present invention was 10 examined by comparison to acetated Ringer's solution, lactated Ringer' solution and Ringer's solution.

The preparation was prepared according to the following formulations. That is, 61.4g of sodium chloride, 2.98g of potassium chloride, 2.21g of calcium chloride dehydrate, 1.02g of magnesium 15 chloride hexahydrate, 21.0g of sodium bicarbonate, and 4.90g of sodium citrate were dissolve in water to obtain 10L of solution (pH: 8.0). The resultant solution was bubbled with carbon dioxide gas to adjust pH to 6.7, and then filtrated. The obtained solution was filled in 500mL glass vial and sterilized by high-pressure steam at 20 115° C for 15 minutes. Thus, the preparation of the present invention (referred to as Test solution:TS) was obtained.

For the reference solution, Veen-F (Trade Mark) injection (Nikken Kagaku Co., Ltd.) was used as acetated Ringer's solution (AR), Solita (Trade Mark) (Shimizu) injection (Shimizu 25 Pharmaceutical Co., Ltd.) was used as lactated Ringer's solution (referred to as LR) and Ringer's solution (Japanese Pharmacopoeia: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) was used as Ringer's solution (referred to as RS).

【0024】

30 The pH value, insoluble particle number, contents of each component, and carbon dioxide gas concentration of space of the preparation were observed at the start of examination and after stored for 3 months at 25° C under 60% of relative humidity. And the appearance of the precipitate was conducted by visual observation. The results are 35 shown in Table 3. As clearly shown by the results in the table, the

preparation of the present invention (Test solution) was stable one and no degradation products and precipitations were observed before and after the storage.

【0025】

5 [Table 3]

	pH	insoluble foreign matter	insolubleParticles (pieces/mL)		space (CO ₂ %)		
			10μm≥	25μm≥			
before starting	7.0	none	0.4	0.0	11.73		
3 months after	7.1	none	0.9	0.0	10.37		
content (w/v%)							
	Na	K	Ca	Mg	Cl	HCO ₃	Citrate
before starting	0.312	0.016	0.00606	0.00122	0.4025	0.152	0.0314
3 months after	0.313	0.016	0.00631	0.00121	0.4016	0.151	0.0321

【0026】

(Experiment using dog hemorrhagic shock model) The male beagles were anaesthetized with pentobarbital, and treated under respiratory management using mixed gas (70% nitrogen/30% oxygen). The blood was 10 discharged in a rate of 1 mL/kg/minute in order to obtain the average blood pressure at about 40 mmHg, and the blood was further discharged to maintain the blood pressure at about 40 mmHg when necessary, to obtain dog hemorrhagic shock model. When BE of arterial blood was observed at -13 mEq/L, the preparation of the 15 present invention or the reference solution was administered to the dog at a rate of 60 mL/kg/hour for 90 minutes. The plasma bicarbonate concentration and BE were observed before the blood discharged, just after the blood discharge, and at 0 (just after start of the infusion), 15, 30, 60 and 90 (just after the completion 20 of the infusion) minutes. These results were shown in Figures 7 and 8.

【0027】

The improvement effect for circular dynamic circular indicated by blood pressure and blood flow volume of the preparation 25 of the present invention were same or superior in comparison with those of the reference solution. The acidosis correction effect of

the present preparation was the best, and the preparation of the present invention corrected the acidosis by increasing the plasma bicarbonate concentration and BE rapidly. Additionally, the acidosis correction effect of the preparation of the present invention 5 disappeared promptly right after the infusion. The degree of the serum magnesium concentration decrease was similar observed in the present preparation than the reference solutions.

【0028】

(Experiment using rabbit partial hepatectomy model) The white male 10 Japanese rabbits were anaesthetized with pentobarbital, and a cannula was placed in trachea and rabbits were treated under anesthesia with isoflurane and respiratory management.

After blood pressure and heart rate of rabbits were stabilized, the preparation solution of the present invention or the 15 reference solution (acetated Ringer's solution, lactated Ringer's solution and Ringer's solution) was continuously administered at a rate of 40 mL/kg/hour for 90 minutes. Just after starting of the infusion, abdominal operation was started and after 25 minutes, partial hepatectomy (75%) was conducted. The plasma bicarbonate 20 concentration and BE were observed before the infusion, and at 30, 60 and 90 (just after the end of the infusion) minutes after start of the infusion, and further 15 and 30 minutes after the completion of the infusion. These results were shown in Figures 9 and 10.

【0029】

25 The acidosis correction effect of the present preparation was the most excellent one and decrease the plasma bicarbonate concentration and BE were observed after infusion to delay the development of acidosis as opposed to the reference cases, where the decreasing of the plasma bicarbonate concentration and BE were 30 observed during the infusion. No decrease of the plasma magnesium concentration was observed in the case of the present preparation, as opposed to the case of the reference cases.

【0030】

【Industrial Applicability】

35 As described above, the present invention provides the

process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium by means of administering of the preparation containing sodium bicarbonate as alkalizing agent, and particularly to process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium supervening metabolic acidosis due to burn injury, hemorrhagic shock, multiple organ failure, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and so on. Namely, the preparation containing sodium bicarbonate can directly provide bicarbonate different from sodium lactate or sodium acetate which is metabolized to produce bicarbonate, and therefore this preparation is able to exhibit and disappear the acidosis correction effect quickly.

It is well known that the administration of organic acid salt, such as sodium lactate or sodium acetate and the like, may induce metabolic alkalosis because of bicarbonate production by metabolism after the completion of the administration thereof. Contrary, there is no anxiety about metabolic alkalosis by administration of the preparation containing sodium bicarbonate, because the acidosis correction effect disappears quickly. Further, the preparation containing bicarbonate, containing electrolytes in a balanced manner does not induce hypernatremia. Further, the preparation of the present invention possesses the maintenance and the correction effect of magnesium concentration in extracellular fluid.

【Brief Description of Figures】

25 [Fig.1]

Fig. 1 shows the changes of blood pH in rabbit hemorrhagic shock model of Example 1.

【Fig.2】

Fig. 2 shows the changes of plasma bicarbonate concentration in rabbit hemorrhagic shock model of Example 1.

【Fig.3】

Fig. 3 shows the changes of blood base excess (hereinafter, referred to as "BE") in rabbit hemorrhagic shock model of Example 1.

【Fig.4】

35 Fig. 4 shows the changes of blood pH in rabbit partial

hepatectomy model of Example 1.

【Fig.5】

Fig. 5 shows the changes of plasma bicarbonate concentration in rabbit partial hepatectomy model of Example 1.

5 **【Fig.6】**

Fig. 6 shows the changes of blood BE in rabbit partial hepatectomy model of Example 1.

【Fig.7】

Fig. 7 shows the changes of plasma bicarbonate concentration 10 in dog hemorrhagic shock model of Example 2.

【Fig.8】

Fig. 8 shows the changes of blood BE in dog hemorrhagic shock model of Example 2.

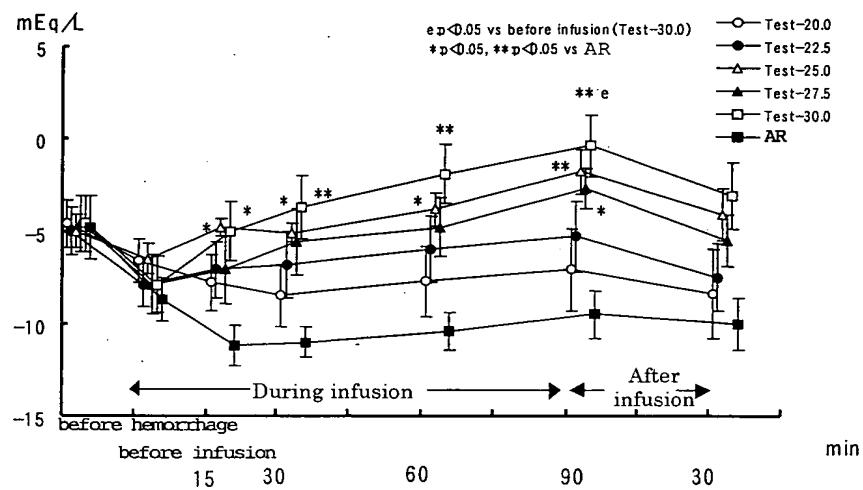
【Fig.9】

15 Fig. 9 shows the changes of plasma bicarbonate concentration in rabbit partial hepatectomy model of Example 2.

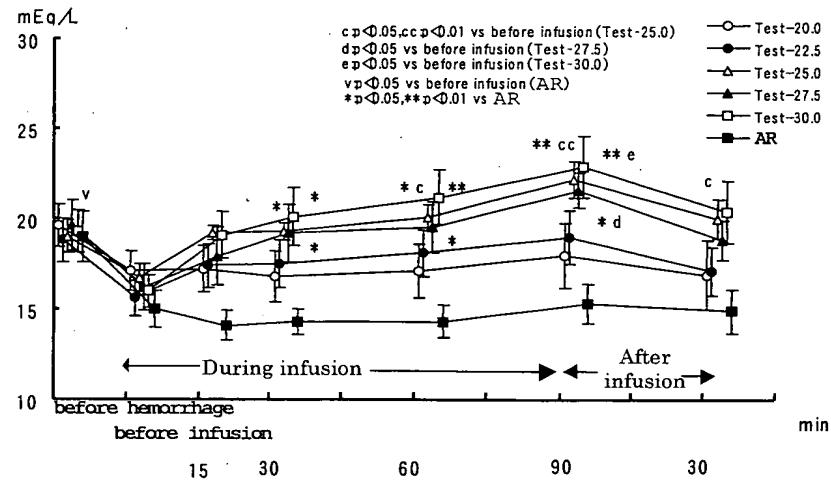
【Fig.10】

Fig. 10 shows the changes of blood BE in rabbit partial hepatectomy model of Example 2.

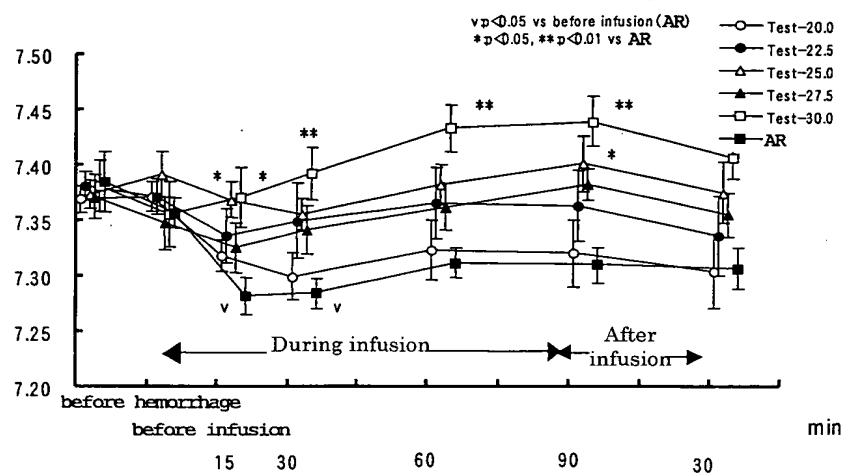
【Name of Document】 **Figure**
【Figure 1】



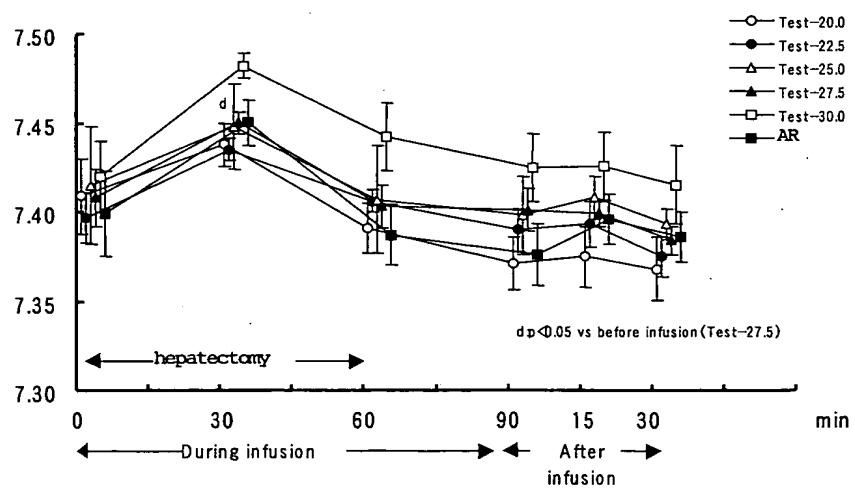
【Figure 2】



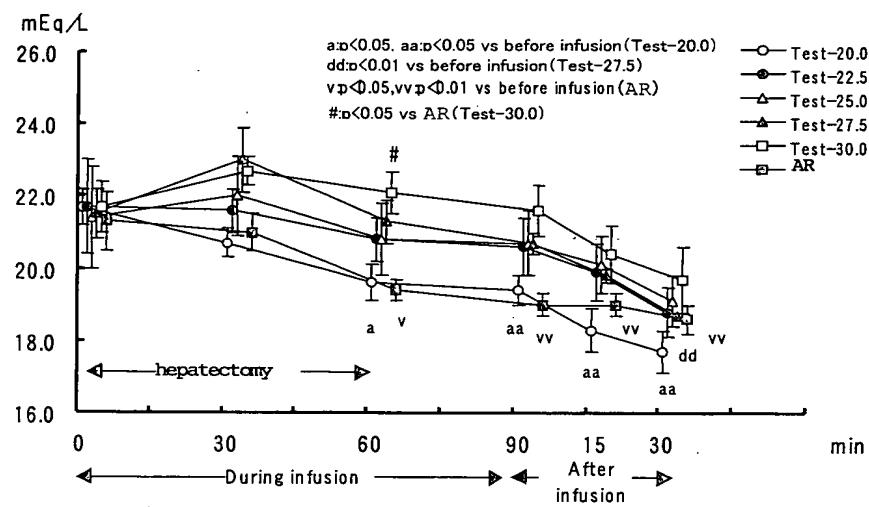
[Figure 3]



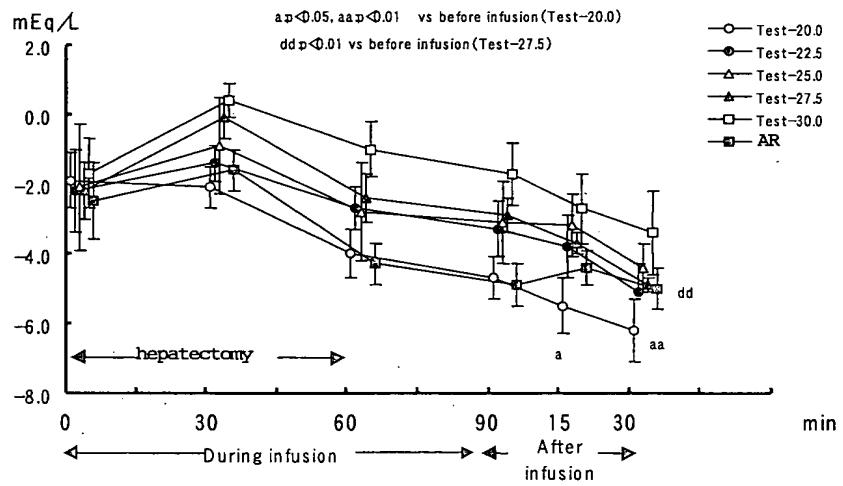
[Figure 4]



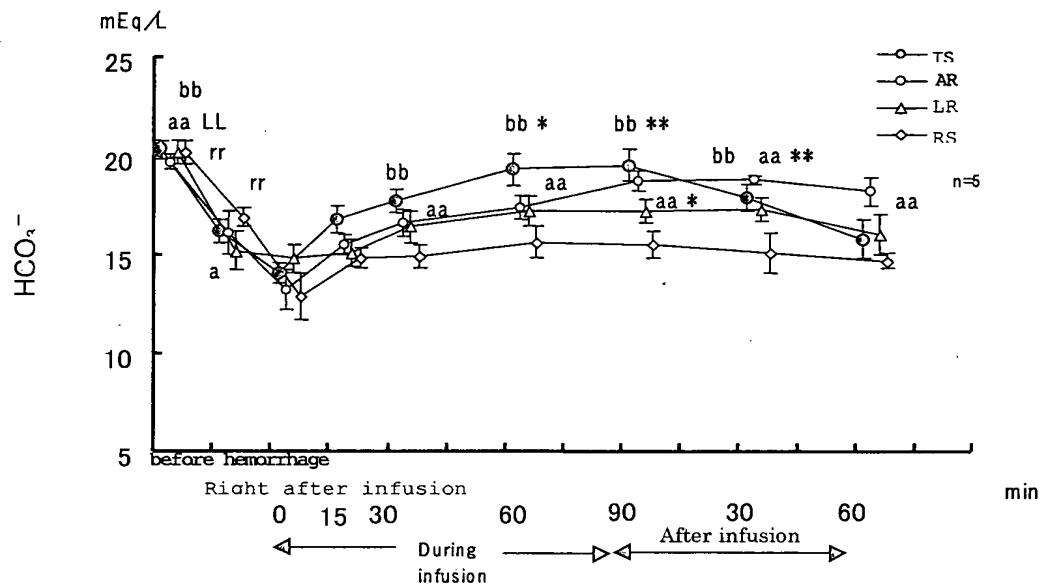
[Figure 5]



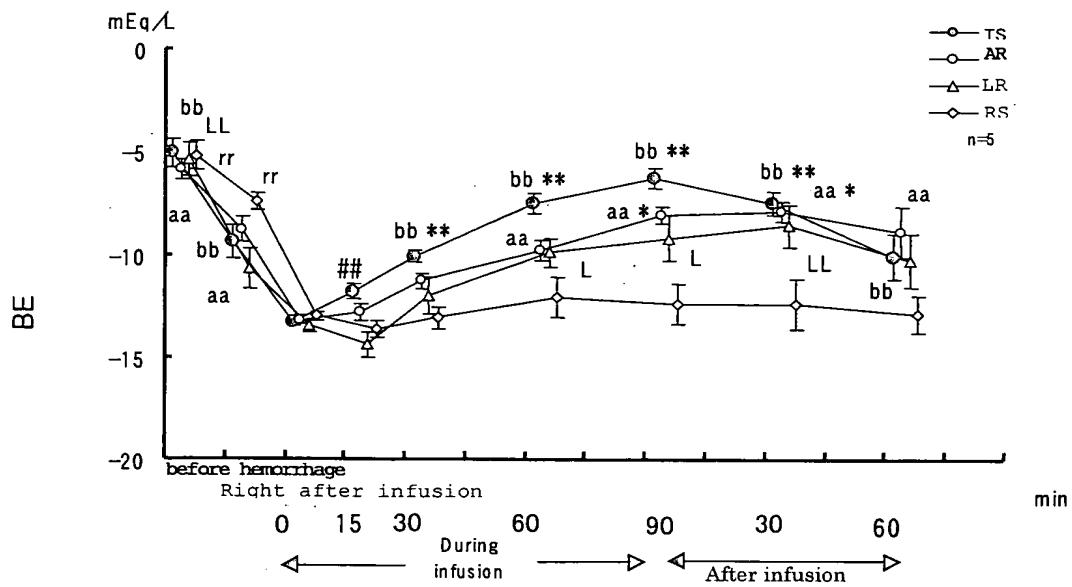
[Figure 6]



[Figure 7]



[Figure 8]

Average \pm S.D.

Dunnett's multiple comparative assay

bb: p<0.01 vs before infusion (TS)

a: p<0.05, aa: p<0.01 vs before infusion (AR)

L: p<0.05, LL: p<0.01 vs before infusion (LR)

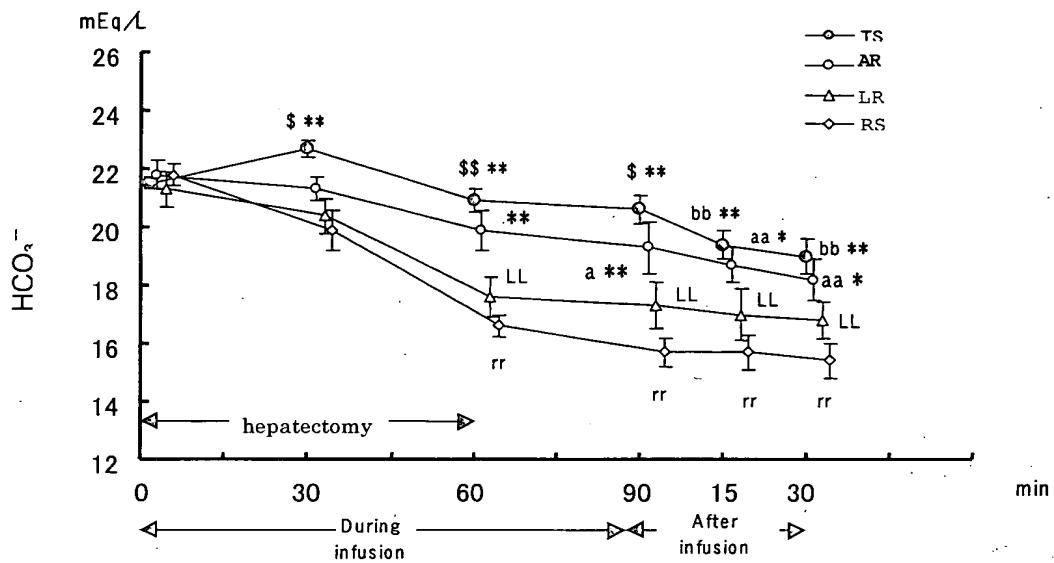
rr: p<0.01 vs before infusion (RS)

Bonferroni's multiple comparative assay

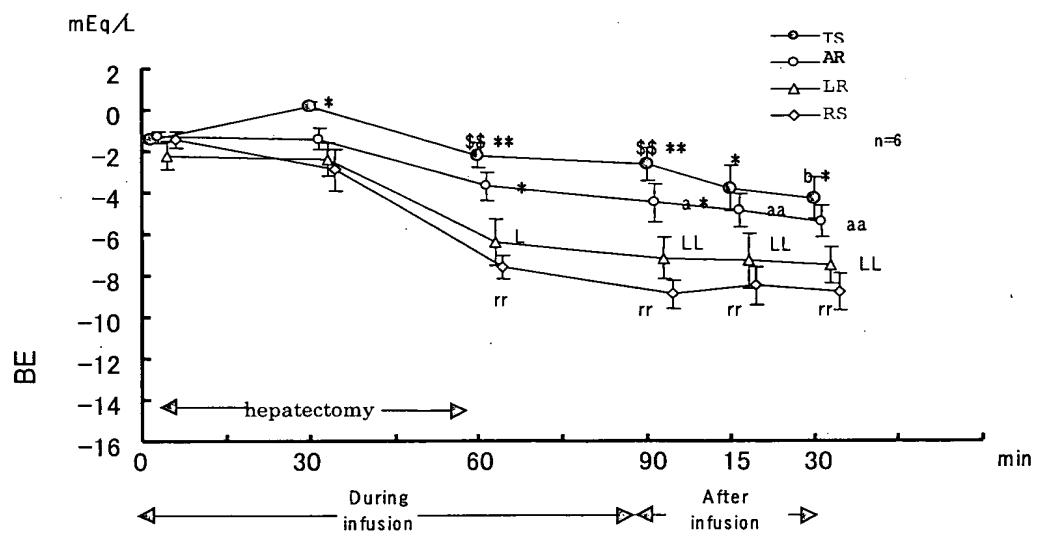
*: p<0.05, **: p<0.01 vs RS

#: p<0.01 vs LR

[Figure 9]



[Figure 10]

Average \pm S.D.

Dunnett's multiple comparative assay

b: p<0.05, bb: p<0.01 vs before infusion (TS)

a: p<0.05, aa: p<0.01 vs before infusion (AR)

L: p<0.05, LL: p<0.01 vs before infusion (LR)

rr: p<0.01 vs before infusion (RS)

Bonferroni's multiple comparative assay

\$: p<0.05, \$\$: p<0.01 vs RS

*: p<0.05, **: p<0.01 vs LR

【Name of the Document】

ABSTRACT

【Abstract】

【Purpose】 The present invention relates to process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, and particularly to process for controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium supervening metabolic acidosis due to burn injury, hemorrhagic shock, multiple organ failure, systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and so on.

【Means to solve the problem】 By administering the preparation containing sodium bicarbonate as an alkalinizing agent of the present invention, the acidosis correction effect is exhibited immediately after the start of the infusion and disappeared quickly by demedication. And therefore, the preparation of the present invention can be administered safely without inducing metabolic alkalosis during infusion and alkalosis after the infusion. The preparation of the present invention also has no problem with hypernatremia. The controlling water and electrolyte balance and acid-base equilibrium, and particularly to process for controlling water and electrolyte balance can be done by administering the preparation containing bicarbonate at a rate of 2 to 60mL/kg/hour.

【Selected Figures】 None

Approval and Addition Information

Patent Application Number	Patent Application 2002-319380
Reference Number	50201656269
5 Name of Document	Application for Patent
Responsible Officer	No.1 Responsible, Upper Class 0090
Date	Heisei 14 November 5

<Approval Information and Addition Information >

10 [Date of Submission] Heisei 14 November 1

Information on the applicant's personal history

Identification Number [391030963]

5 1. Date of Change March 29, 1991
[Reason for Change] New Registration
Address 235, Miyakami, Shimizu-shi, Shizuoka
Name Shimizu Pharmaceutical Co.,Ltd.

10 2. Date of Change April 1, 2003
[Reason for Change] Change of Address
Address 235, Shimizumiyakami, Shizuoka-shi,
Shizuoka
Name Shimizu Pharmaceutical Co.,Ltd.